FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

THÈSE

N° 362

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Claude CHUITON

Né le 9 Août 1935, à Cherbourg (Manche)

Présentée et soutenue publiquement le 196

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU COMA HYPEROSMOLAIRE CHEZ LE DIABETIQUE

*

(A PROPOS D'UNE OBSERVATION)

Président : M. G. BOUDIN, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1965

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : CHUITON

Prénom : JEAN-CLAUDE

Date de soutenance : .....

Numéro d'ordre : .....

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

CHUITON (JEAN-CLAUDE) - Contribution à l'étude du coma hyperosmolaire chez le diabétique. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1965, *in*-8°, 35 *p.*

(*Thèse Médec.* (*Etat*), *Paris*, 1965, *N°* .....)

CHUITON (JEAN-CLAUDE) - Contribution à l'étude du coma hyperosmolaire chez le diabétique. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1965, *in*-8°, 35 *p.*

(*Thèse Médec.* (*Etat*), *Paris*, 1965, *N°* .....).

CHUITON (JEAN-CLAUDE) - Contribution à l'étude du coma hyperosmolaire chez le diabétique. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1965, *in*-8°, 35 *p.*

(*Thèse Médec.* (*Etat*), *Paris*, 1965, *N°* .....).

CHUITON (JEAN-CLAUDE) - Contribution à l'étude du coma hyperosmolaire chez le diabétique. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1965, *in*-8°, 35 *p.*

(*Thèse Médec.* (*Etat*), *Paris*, 1965, *N°* .....).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Claude CHUITON

Né le 9 Août 1935, à Cherbourg (Manche)

Présentée et soutenue publiquement le 196

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU COMA HYPEROSMOLAIRE CHEZ LE DIABETIQUE

✳

(A PROPOS D'UNE OBSERVATION)

Président : M. G. BOUDIN, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1965

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F
Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudar
d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavi
(G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R
Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D
Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J

Doyen : Gaston CORDIER,

1er assesseur : Daniel BARGETON — 2e assesseur : Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	Delmas (A.)
Anatomie pathologique	Delarue (J.)
Anesthésiologie	Baumann (J.)
Biochimie médicale	Jayle (M.-F.)
Biologie appl. à l'Education physique et aux sports	Malmejac (J.)
Biologie médicale	Fauvert (R.)
Biophysique médicale	Bugnard (L.)
	Dognon (A.)
	Djourno (A.)
Cancérologie méd. et soc.	Bernard (J.)
Chimie pathologique	Schapira (G.)
Embryologie	Tuchmann (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Joannon (P.)
Histologie	Giroud (A.)
Hygiène et méd. préven.	Boyer (J.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale	Derobert (L.)
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	Fasquelle (R.)
Parasitologie	Brumpt (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	Laurence (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathol. expér. et comparée	Merklen (F.-P.)
Pathologie médicale	Laroche (Cl.)
	Bricaire (H.)
Pathologie respiratoire	Turiaf (J.)
Pathol. et thérap. générales	Deparis (M.)
Pharmacologie	Cheymol (J.)
Physiologie	Bargeton (D.)
	Parrot (J.)
Physiol. et pathol. obstét.	Lepage (F.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	Cauchoix (J.)
Thérapeutique	Conte (M.)
Thérapeutique appliquée	Lamotte (M.)

b) Professeurs a titre personnel :

Anatomie anthropologique	Olivier (G.)
Biochimie médicale	Desgrez (P.)
	Polonovski (J.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)
Pharmacologie	Lévy (Mlle J.)
Physiologie	Dejours (P.)
Physique médicale	Kellershohn (L.)
	Gougerot (L.)
Radiologie médicale	Fischgold (H.)

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Cliniques :	
— carcinologique chirurg. (Necker)	Redon (H.)
— cardiol. (Broussais)	Soulié (P.)
— chirurgicales : *Beaujon :* Lortat-Jacob (J.-L.) ; - *Cochin :* Leger (L.) ; - *Hôtel-Dieu :* Patel (J.) ; - *Pitié :* Cordier (G.) ; - *Saint-Antoine :* Gosset (J.) ; - *Salpêtrière :* Sicard (A.) ; - *Tenon :* Olivier (Cl.).	
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades)	Fèvre (M.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin)	Merle d'Aubigné (R.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	Dubost (Ch.)
— chirurg. pleuro-pulmon. (Laënnec)	Mathey (J.)
— endocrinologique (Pitié)	Decourt (J.)
Cliniques :	
— Génétique médicale (Enfants-Malades)	Lamy (M.)
— gynécologique (Broca)	Huguier (J.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis)	Degos (R.)
— maladies des Enfants (Enfants-Malades)	Turpin (R.)
— maladies infectieuses (Claude-Bernard)	Mollaret (P.)
— maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	Delay (J.)
— malad. métab. (Necker)	Hamburger (J.)
— maladies du sang (Broussais)	Marchal (G.)
— maladies du système nerveux (Salpêtrière)	Castaigne (P.)

Cliniques :	MM.
— médicales : *Broussais :*	Milliez (P.), Lenègre (J.); - *Cochin :* Brouet (G.); - *Hôtel-Dieu :* Bariéty (M.); - *Lariboisière :* Sèze (S. de); - *Pitié :* Dreyfus (G.); - *Saint-Antoine :* Kourilsky (R.), Boudin (G.).
— d'hydrologie et de climatologie (Bichat) . .	Debray (Ch.)
— médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	Marie (J.)
— médicale propédeutique (Broussais)	Justin-Besançon (L.)
— médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	Derot (M.)
— neuro-chirurgie (Pitié) .	David (M.)
— neurolog. (Salpêtrière)	Garcin (R.)
— obstétricales : *Baudelocque :*	Lacomme (M.); - *Foch* (Suresnes) : Merger (R.).
— obstétricale et gynécol. (Port-Royal)	Varangot (J.)
— ophtalmol. (Hôtel-Dieu)	Renard (G.)
» (Cochin) . .	Offret (G.)
— oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry (M.)

Cliniques :
— pédiatrie et de pué (Saint-Vincent-de-P
— pneumo-phtisiologi (Laennec) . . . .
— neuro-psychiatrie i tile (Salpêtrière) .
— rhumatologie méd et sociale (Cochin
— stomato. (Salpêtrièr
— thérapeutique ch (Vaugirard) . . .
— thérapeutique méd (Saint-Antoine) . .
— toxicologique . . .
— urologique (Cochi
— chirurg. orthopé et traumatologiqu
Séméiologie médicale
Séméiologie et cli chirurgicales . .
Séméiologie traumatiq orthopédique . .
Clinique urolog. (Ne
Hygiène et clinique 1re enfance (Trous

b) Professeurs a titre personnel :

Hydrologie et climatologie	Giberton (A.)
Maladies infectieuses . .	Bastin (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie .	Maduro (R.)
Pneumo-Phtisiologie . .	Kreis (B.)

Médecine : Azerad (A.); Lhermitte rault (M.); Sigu
Rhumatologie . . .

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEUR ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREG

Anatomie : MM. Cabrol (C.); Couinaud (C.); Gillot (C.); Hureau (J.).

Anatomie pathologique : Mlle Gauthier-Villars (P.) *pr. s. ch.* MM. Abelanet (R.); Chomette (G.); Gouygou (Ch.), *pr. s. ch.*; Nezeloff (Ch.); Orcel (L.); Paillas (J.).

Anesthésiologie : Mme du Bouchet ; MM. Kern (E.); Vourc'h (G.).

Bactériologie : MM. Barbier (P.); *pr. s. ch.* ; Christol (D.); Daguet (G.); Le Minor (L.); Tournier (P.).

Biochimie médicale : MM. Baulieu (Et.), *m. conf.* ; Bourillon (R.); Cartier (P.), *pr. s. ch.* ; Cornillot (P.); Dreyfus (J.-Cl.); Gonnard (P.); Jérome (H.); Kruh (J.); Legrand (J.-Cl.); Nordmann (J.).

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : M. Plas (F.).

Biologie médicale : MM. Benhamou (J.-P.); Boivin (P.); Hartmann (L.), *pr. s. ch.*

Carcinologie : MM. Boiron (M.); Denoix (P.); Mathé (G.); Seligmann (M.).

Cardiologie : M. Hatt (P.-Y.).

Dermato-Syphiligraphie : MM. Civatte (J.); Duperrat (B.); Hewitt (J.); Touraine (R.).

Electro-Radiologie : MM. Heitz (F.), *m. conf.* ; Ledoux-Lebard (G.).

Embryologie : M. Roux (Ch.).

Hématologie : MM. (G.); Dausset (J.);

Histologie : MM. Cou Marois (M.); Rac

Hydrologie : MM. B

Hygiène : MM. Bl (Mme L.); Rousse

Maladies infectieuses (J.); Rapin (M.).

Maladies métaboliq Crosnier (J.); Ric

Médecine légale : M nier (E.); Guenio

Médecine du Travai

Neuro-chirurgie : M.

Neuro-Psychiatrie : (H.); Escourolle Lapresle (J.); Le Tardieu (G.)

Obstétrique : MM. Le Lorier (G.); L (R.); Robey (M.); Tchobroutsky (M

Ophtalmologie : Mmes MM. Brégeat (P.)

Orthopédie : MM. Meary (R.); Post

Oto-Rhino-Laryngolo Pialoux (P.); Serc

Parasitologie : MM. GOLVAN (Y.); HO THI SANG (Mlle); LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale : MM. BARCAT (J.); BINET (J.-P.); BLONDEAU (Ph.); CERBONNET (G.); CHATELIN (C.-L.); DAUTRY (P.); DEMIRLEAU; DUBOST (Cl.); FAUREL (J.); FLABEAU (F.); GALEY (J.-J.); GARBAY (M.); GARNIER (H.); GAUDART-D'ALLAINES (Cl. DE); GERMAIN (A.); LATASTE (J.); LOYGUE (J.); MAILLARD (J.-N.); MERCADIER (M.); NATALI (J.); PELLERIN (D.); PERROTIN (J.); PRÉMONT (M.); ROBERT (H.); THOMERET (G.); VAYSSE (J.).
Pathologie exotique : M. SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale : MM. BERTHAUD (P.); COTTENOT (Fr.); LŒPER (J.), *pr. s. ch.* ; MAURICE (J.); MIKOL (Cl.); PAUPE (J.-R.)
Pathologie médicale : MM. ACAR (J.); AUQUIER (L.); AUSSANNAIRE (M.); BEAUMONT (J.-L.); BERNIER (J.-J.); BOUVIER (J.); BOUVRAIN (Y); BRISSAUD (H.); BROCARD (H.); BUGE (A.); CANIVET (J.); CARLOTTI (J.); CATINAT (J.); CHRÉTIEN (J.); CLOAREC (M.); COBLENTZ (B.); CONTAMIN (F.); COURY (C.); DEBRAY (J.); ETIENNE (J.-P.); FREZAL (J.); FRITEL (D.); FUNCK-BRENTANO (J.-L.); GRIVAUX (M.); HAZARD (J.); HENNEQUET (A.); HIMBERT (J.); HOUSSET (E.); LAGRUE (G.); LESOBRE (R.); LEVEQUE (B.); MACREZ (C.); MOREAU (L.); NENNA (A.); NICK (J.); POULET (J.); ROYER (P.); TCHERDAKOFF (Ph.); THIBAULT (Ph.); TOURNEUR (R.); VILLIAUMEY (J.); WOLFROMM (R.).

Pédiatrie-Puériculture : MM. ALAGILLE (D.); AL[BER]SON (J.); CANLORBE (P.); GORIN (R.); LAFOU[R]CADE (J.); LEPERCQ (G.); LESTRADET (H.); MALLET (R.); MANDE (R.); MINKOWSKY (A.); MOZZICONACCI (P.); POLONOVSKI (C.); REY (J.); RIBIERRE (M.); ROSSIER (A.); VIALATTE (J.);
Pharmacologie : MM. BOISSIER (J.); LECHAT (P.)
Physiologie : MM. BARRES (G.); DURAND (J.); GIRARD (Fr.), *m. conf.* ; HUGELIN (A.); LAUREN[T] (D.); SCHERRER (J.), *pr. s. ch.* ; VASSEUR (B.)
Physique médicale : MM. CHANTEUR (J.); COURS[A]GET (J.); GREMY (F.), *m. conf.* ; MILHAUD (G.); PAGÈS (J.-Cl.); PELLERIN (P.); ROUCAYROL (J.-C.), *pr. s. ch.* ; TUBIANA (M.), *m. conf.*
Pneumo-phtisiologie : MM. DECROIX (G.); ISRA[EL] (L.); MEYER (A.); RENAULT (P.); SORS (Ch.)
Psychiatrie infantile : MM. DENIKER (P.); DUCH[E] (D.); FLAVIGNY (H.).
Radiologie médicale : MM. DUBOST (J.); LEFEBV[RE] (J.); MICHEL (J.-R.).
Rhumatologie : M. MASSIAS (P.).
Stomatologie : MM. CAUHEPE (J.); CERNEA (P.); CHAPUT (Mme A.), *m. c. agr.* ; CREPY (C.); FLEURY (R.); GRELLET (M.).
Thérapeutique : MM. CHASSAGNE (P.); FOUET (P.); LABET (R.); MARCHE (J.).
Urologie : MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.); QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).
Clinique chirurgicale : M. VERNE (J.-M.).
Clin. médic. : MM. RAMBERT (P.); THIEFFRY (S.).
Clinique obstétricale : MM. GRASSET (J.); MAYER (M.); MORIN (P.).
Clinique ophtalmologique : M. DESVIGNES (P.).
Clinique pédiatrique et puéri. : M. LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).
Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie : M. HAUDUROY (P.), *pr. s. ch.*
Pathologie chirurgicale : M. RUDLER (J.), *pr. s. ch.*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté : M. LENA (J.)
Conseiller administratif : Mlle CHAINTREUIL (G.).
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs : Mlles DUMAITRE (P.), LE NO[U] (G.), QUIÉVREUX (E.).
Bibliothécaires : Mmes CONTET (J.), FORGET (F.) Mlle LAURENT (H.); Docteur SCHILLER (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la Mémoire de Guy SEIGNAN

Il fut le meilleur des amis.

A MON PÈRE A MA MÈRE

A MA FEMME

En gage de tout mon amour.

A MES FILS

A MON FRÈRE A MA SŒUR

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur G. BOUDIN

Professeur de Clinique Médicale à l'Hôpital Saint-Antoine
Officier de la Légion d'Honneur (Santé Publique)

A Monsieur le Docteur J. LEMÉNAGER

Professeur Agrégé des Facultés de Médecine
Chef de Service au Centre Hospitalier Régional de Caen

J'ai, au terme de mes études, un devoir bien agréable à remplir : celui de remercier mes parents de tout ce qu'ils ont fait pour moi, et de les assurer de ma profonde reconnaissance.

Je voudrais aussi adresser mes plus sincères remerciements à tous ceux qui, par leurs leçons ou leurs conseils, ont contribué à mon éducation médicale :

— Mes Professeurs de l'École de Médecine de Caen, *qui m'ont donné mes premières connaissances pratiques, ont droit à toute ma gratitude.*

— Monsieur le Docteur Leménager *m'a inspiré le sujet de cette thèse et n'a épargné ni sa peine ni son temps pour m'être agréable ; qu'il veuille bien accepter l'hommage de ma profonde gratitude.*

— Monsieur le Professeur Boudin *a bien voulu me faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse, qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de ma respectueuse reconnaissance.*

INTRODUCTION

Nous avons observé un cas de coma hyperosmolaire chez le diabétique.

La présente étude progresse en quatre étapes :

1) Nous en relatons l'observation.

2) Nous évoquons, à ce propos, l'historique du coma hyperosmolaire chez le diabétique.

3) Nous passons en revue les caractéristiques cliniques et biologiques de tels comas.

4) Enfin, nous relevons les particularités évolutives propres à notre observation.

CHAPITRE I

OBSERVATION

Monsieur Serge C..., quarante-trois ans, jardinier, entre dans le service le 4 janvier 1965, en état de coma vigil et de collapsus, adressé par l'hôpital de Vire.

— Trois semaines auparavant, extraction dentaire avec suites normales sans fièvre ni aucune complication infectieuse apparente. Mais, depuis une dizaine de jours, moniliase buccale traitée par Mycostatine et lavages de bouche.

En même temps, une asthénie de plus en plus profonde était apparue et aussi un amaigrissement très rapide depuis quelques semaines.

Il existe alors une polyurie considérable, mais, en dépit du muguet buccal, il n'avait pas été noté de soif excessive.

Il n'y a eu ni vomissements ni diarrhée.

— Le matin du 4 janvier 1965, il entre dans une profonde prostration avec un état de collapsus et une tension artérielle à 6-2.

— Nous le recevons dans le service à 19 h 30, en coma vigil, avec langue sèche, hypotonie des globes oculaires, peau fripée et la température est à 40°2. La tension artérielle est imprenable. La polypnée est importante. Il n'y a pas de signes neurologiques en foyer, pas de signe de Babinski, pas de raideur méningée.

Les examens révèlent alors :

a) Un diabète jusqu'alors méconnu avec glycémie à 10,90 g et glycosurie abondante ; mais la réserve alcaline est à 68 volumes et les urines ne contiennent que de très faibles traces d'acétone.

b) Une hémo-concentration avec déshydratation extra-cellulaire :
- — G.R. : 6.420.000.
- — G.B. : 19.900.
- — Urée sanguine : 1,80 g.
- — Hématocrite à 56 %.
- — Hémoglobine : 115 %.

c) Une hypertonie plasmatique :
- — Chlore : 4,20 g.
- — Sodium : 3,50 g (152 mEq).
- — Mais la kaliémie est basse : 168 mg (4,20 mEq).

	T.A.	REHYDRATATION	INSULINE	SANG								URINES	
				Glyc.	Urée	R A	CO2	Prot.	Na +	K +	Osmolarité calculée	S	Acétone
19h30	Collapsus	3,5 l sérum salé isotonique 500 ml sérum bicarbonaté 1 l sérum glucosé 50 ‰											
21h	Tempér. 40°		40 u 30 u	10,90	1,80	68 vol.			152 (Meq)	4,2 (Meq)	380 (Mosml)	++	traces
22h30	12-8	1 l sérum glucosé isotonique 500 ml sérum salé isotonique 500 ml eau distillée 6 g KCl	40 u	7,8		68,9 vol.	72,5	99	147 (Meq)	4,2 (Meq)	354 (Mosml)	++	0
1h30	8-5	500 ml sérum glucosé 50 ‰ 500 ml sérum salé isotonique 500 ml eau distillée 4 g KCl	40 u	7,6	1,75	46 vol.	48,5	86,5	152 (Meq)	3,45 (Meq)	360 (Mosml)	++	0
4h30	11-7	500 ml sérum glucosé 50 ‰ 500 ml sérum salé isotonique 500 ml eau distillée 4 g KCl	40 u 20 u	5	2,18	46,8 vol.	49,3	78	154 (Meq)	2,82 (Meq)	349 (Mosml)	++	0
7h30		Décès											

Avant la connaissance de ces résultats, il avait reçu à Vire, dans l'hypothèse d'une insuffisance surrénale aiguë :

— 2 litres de sérum salé isotonique.
— 20 ml de sérum glucosé hypertonique à 30 %.
— Hydrocortisone : 250 mg.
— Syncortyl : 1 ampoule.
— 500 ml de sérum bicarbonaté.

Dès son admission, la réhydratation par les solutions hypotoniques, l'insulinothérapie et la réparation de l'hypokaliémie sont entreprises selon le tableau ci-contre.

En quelques heures, le collapsus se répare sans avoir recours aux perfusions d'analeptiques ; la conscience réapparaît ; la diurèse se maintient.

— A 20 h 15 : tension artérielle à 12-8.

— Mais à 2 heures, nouveau collapsus transitoire avec agitation et cris.

— A 4 h 30 : tension artérielle à 11-7, mais phases d'apnée prolongées. La température s'élève à 42°.

— A 7 h 30 : décès, malgré les mesures correctives de la déshydratation et de l'hyperosmolarité, qui ont comporté au total :

— 10 litres de liquide en quatorze heures, dont 1,5 litre d'eau distillée.
— 210 unités d'insuline en douze heures.
— 14 g de chlorure de potassium.

CHAPITRE II

HISTORIQUE

Dès 1934, R. Lawrence évoque le « coma diabétique avec très forte hyperglycémie ».

En 1951, Meyer et Salt, dans le cadre même de l'acidocétose, évoquent le risque d'hypertonie plasmatique au décours du coma diabétique, déjà souligné par Danowski, en 1949.

Nabarro, Moreau, Deuil et Crosnier en 1952, Schoolman, Dubin et Hoffman en 1955, rapportent, en différents travaux, l'existence de troubles hydro-électrolytiques, secondaires à des erreurs de traitement ; l'hypertonie apparaissant après guérison de la cétose.

Mais la possibilité de comas liés directement à l'hyperosmolarité apparaissant chez les diabétiques en dehors de toute cétose a longtemps été discutée.

Jusqu'en 1960, les observations en sont rares.

Ce sont d'abord celles de de Graeff et Lips, en 1957.

En 1957, Sament et Schwartz, les premiers, signalent l'existence de comas avec hyperglycémie sans acidocétose, sans signes d'accident vasculaire cérébral et insistent sur l'importance tout à fait inhabituelle de l'hyperglycémie.

Toujours en 1957, de Graeff met surtout l'accent sur l'existence, chez certains diabétiques, d'une hypernatrémie responsable d'un véritable coma en dehors de toute acidocétose.

En 1958, Zierler, dans un travail d'ensemble consacré aux hyperosmolarités de l'adulte, relate trois observations de diabétiques comateux, dont l'un présentait une forte hyperglycémie (10 g‰) avec hypernatrémie mais sans acidocétose.

En 1959, de Graeff rapporte l'histoire d'un diabétique de soixante-trois ans présentant une désorientation complète, une hypernatrémie et une hyperglycémie, et dont les troubles ont disparu après correction de l'hyperosmolarité.

Le même auteur dit avoir rencontré le même syndrome chez 10 autres malades, mais il ne donne aucun détail sur ces 10 observations.

Au IVe Congrès de la Fédération Internationale du Diabète à Genève, en 1961, STOTTER opposait aux comas du jeune avec acidocétose, les comas du diabétique âgé avec hyperglycémie élevée et déshydratation grave dont il avait observé 6 cas ; malheureusement, faute de place, le détail de ces observations n'a pas été publié. Dans la discussion qui a suivi son exposé, les participants, dont NABARRO et PLATTNER, s'accordent à reconnaître l'existence de ces comas.

La même année, ROSSIER, REUTER et FRICK publient 3 observations de « comas non acidosiques avec hyperosmolarité » chez les diabétiques. La glycémie était chaque fois très élevée, atteignant 10,4, 21 et 22 g/l. L'hypernatrémie était massive dans un cas (156 mEq) mais absente dans les deux autres (126 et 130 mEq). Les auteurs insistent sur le rôle prédominant de l'hyperglycémie. Dans les trois cas, il s'agissait d'un diabète qui se montra ultérieurement facile à contrôler sans le secours de l'insuline.

Si ROSSIER et coll. ont, les premiers, usé de cette dénomination, c'est pour mettre l'accent sur le fait que la seule acidocétose ne peut être incriminée de façon exclusive dans la pathogénie du coma diabétique.

A défaut d'acidocétose, il fallait bien rechercher d'autres facteurs pathogéniques dont l'un apparaissait être l'hyperosmolarité du liquide extra-cellulaire.

C'est donc à ROSSIER et coll. que revient le mérite d'avoir accordé une place essentielle à l'hyperosmolarité dans la responsabilité de ces comas liés au diabète lui-même bien qu'évoluant sans acidocétose.

Cette interprétation permet de réunir sous une même dénomination un type de coma toujours accompagné d'une forte déshydratation et où domine soit une hyperglycémie très élevée, soit une hypernatrémie considérable, soit l'association de ces deux anomalies biologiques.

Dès lors, les observations se multiplient.

En 1962, RECHENBERG et WHIT en publient chacun une ; LUCAS et coll., deux ; JACKSON et WARD, chacun une.

La même année, en France, tandis que LARCAN rappelle l'existence de comas diabétiques sans acidocétose, AZERAD et LUBETZKI publient la première observation française, puis bientôt une seconde, suivis par FÉLIX et VIALETTE, un cas ; BOULET, BARJON et coll., quatre cas.

Au total, 20 observations indiscutables comptant suffisamment de précisions, même si quelques-unes déjà anciennes et moins com-

plètement étudiées sont reprises, analysées minutieusement par Guillon, Mme F. Nicolas et coll. (1964). Ils apportent pour leur part 6 observations personnelles.

Derot et coll. font état de 5 cas personnels : 3 comas hyperosmolaires et 2 cas d'hyperosmolarité thérapeutique au décours d'une acidocétose mal traitée.

Enfin, en décembre 1964, J.P. Gigon apporte cinq nouveaux cas de comas diabétiques hyperosmolaires non acidocétosiques, chez lesquels les troubles de la conscience s'installèrent parallèlement à l'augmentation de la pression osmotique du plasma, pour rétrocéder après compensation du déficit hydrique concomitant.

CHAPITRE III

CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES

I. — Incidence

Notre observation de coma diabétique hyperosmolaire concerne un homme de quarante-trois ans.

Il est intéressant de constater que sur 34 observations publiées au cours des six dernières années dans la littérature médicale, 4 seulement intéressent des sujets ayant moins de cinquante ans. A savoir :

— une observation de LUCAS ; patient âgé de quarante-quatre ans ;
— une observation de WARD ; patient âgé de quarante-trois ans ;
— une observation de IYENGAR ; patient âgé de trente-quatre ans ;
— une observation de FÉLIX ; patient âgé de vingt ans.

La plus grande fréquence du coma hyperosmolaire chez le diabétique de plus de cinquante ans semble avoir pour corollaire sa prédominance chez la femme « qui ne fait que refléter la plus grande fréquence du diabète chez la femme après la cinquantaine » (GUILLON).

II. — Ancienneté du diabète

Notre patient ignorait son diabète. Rappelons qu'à la phase initiale des troubles, l'hypothèse d'une insuffisance surrénale aiguë avait été avancée.

Ce sujet, encore jeune, était en bonne santé apparente et rien ne laissait soupçonner quelques semaines auparavant une évolution dramatique.

Si, devant une hyperglycémie élevée découverte chez un sujet âgé comateux, il était classique d'envisager le diagnostic d'accident vasculaire cérébral avec dérèglement glycémique d'origine centrale,

nous savons que jamais l'hyperosmolarité n'a été signalée dans les pertes de conscience par accident vasculaire cérébral ou par association à un diabète insipide (Derot).

Notre patient n'avait que quarante-trois ans, il présentait une hyperosmolarité franche : l'accident vasculaire cérébral ne peut être retenu.

L'hyperglycémie relève d'un diabète authentique méconnu et le coma en a été l'accident révélateur.

III. — Circonstances favorisantes spontanées

Elles sont essentiellement au nombre de trois :

a) La fièvre :

Notre malade présentait une fièvre élevée — 40° — à son admission. La fièvre n'est pas un élément constant au cours du coma diabétique hyperosmolaire.

Elle a été retrouvée dans 1 cas de Azerad, 1 cas de Rossier, 1 cas de Félix, 5 cas de Guillon, 2 cas de Derot et 2 cas de Gigon.

Quelle est la signification de cette fièvre élevée ?

L'évolution d'une moniliase buccale, dans notre cas, est insuffisante à l'expliquer.

Au processus infectieux initial s'ajoute la déshydratation cellulaire, facteur supplémentaire d'élévation thermique.

La fièvre elle-même contribue à majorer d'une quantité notable les pertes hydriques insensibles (200 à 300 ml par vingt-quatre heures pour une élévation de 1° C).

b) La polypnée :

Elle détermine aussi une perte d'eau pure de 400 ml environ par vingt-quatre heures.

c) La polyurie :

L'interrogatoire des proches nous a apporté la notion d'une polyurie abondante apparue une dizaine de jours avant le drame, s'accompagnant d'un amaigrissement intense et rapide.

Cette polyurie importante, spontanée, prolongée durant plusieurs jours, nous paraît déterminante.

Il s'agit d'une polyurie osmotique liée à la glycosurie élevée, sans doute majorée par une forte azotémie consécutive à un intense catabolisme azoté. L'amaigrissement massif et rapide de plusieurs kilogrammes survenu en quelques jours en fait foi.

IV. — Facteur déclenchant

Que le diabète soit connu ou non, il est fréquent de retrouver l'accident déclenchant :

— soit un épisode infectieux pulmonaire, urinaire ou pharyngé ;

— soit un agent de déshydratation : cure de diurétique (observations 1 et 3 de Rossier); diarrhée profuse, vomissements abondants, entraînement sportif par grosse chaleur (observations de Félix, Camelin et coll.).

Pour notre part, nous avons la notion d'une extraction dentaire trois semaines auparavant dont les suites ont été simples, sans fièvre ni aucune complication infectieuse apparente. Une dizaine de jours plus tard seulement, se déclarait une monoliase buccale traitée par la Mycostatine et les bains de bouche.

Enfin, retenons quelques éléments négatifs : il n'avait été noté, au cours de la phase prémonitoire, ni soif excessive, ni vomissements, ni diarrhée.

L'absence de soif, en dépit d'une polyurie abondante, pouvait nous apparaître comme l'agent décisif de cette déshydratation.

CHAPITRE IV

MANIFESTATIONS CLINIQUES

I. — Les troubles de la conscience

Une dizaine de jours avant l'hospitalisation de notre malade, s'était ouverte une phase d'asthénie et d'apathie qui allait progressivement s'aggraver jusqu'à un état de prostration extrême, puis au coma. Il s'agissait d'un coma vigil avec réaction aux stimulations douloureuses, conservation du réflexe de déglutition. Il fut observé de gros troubles des fonctions végétatives.

II. — Les signes neurologiques

Ils font défaut dans notre observation. Nous n'avons retrouvé ni certains aspects signalés par AZERAD et LUBETZKI dans leur premier cas, associant à un certain degré d'hypertonie musculaire des convulsions ou des myoclonies, ni un nystagmus (observation de RECHENBERG), ni un signe de Babinski bilatéral (observation 4 de GUILLON).

DEROT avait signalé, dans un cas, une hypertonie musculaire du type extra-pyramidal, avec hyperesthésie et un fin tremblement des extrémités ; dans un autre, une hypertonie musculaire et un clonus épileptoïde du pied.

Mentionnons parmi les éléments négatifs de notre observation : l'absence de raideur musculaire, de signes méningés, de signe de Babinski.

III. — Les fonctions de la vie végétative

La fièvre est élevée — 40° — au moment de l'admission du malade dans le service ; elle atteindra 42° peu avant le décès.

La respiration est accélérée ; il s'agit d'une polypnée banale n'ayant pas les caractères d'une dyspnée de Kussmaul, non plus que ceux d'un rythme de Cheyne-Stokes signalé dans quelques observations.

Le pouls est accéléré. La tension artérielle est effondrée (6-2) douze heures avant l'admission du malade, imprenable au moment même de son arrivée dans notre service, puis, une heure après, atteint 12-8 sans le secours d'une thérapeutique vaso-pressive.

Un collapsus transitoire réversible surviendra par la suite.

Nombreuses sont les observations où la tension artérielle est restée normale tout au long de l'évolution.

Signalons toutefois qu'un collapsus a été observé 6 fois sur 26 observations. Trois cas de Derot mentionnent également une tendance au collapsus.

Gigon utilise 3 fois l'Angiotensine seule, 1 fois l'Angiotensine, puis la Noradrénaline pour lutter contre le collapsus au cours de l'évolution de ces comas hyperosmolaires.

IV. — La déshydratation

Les signes de déshydratation globale, tant extra-cellulaire que cellulaire, sont très nets :

— persistance du pli cutané donnant une peau fripée ;
— hypotonie des globes oculaires ; les yeux sont profondément enfoncés dans les orbites ;
— disparition de la moiteur de l'aisselle ;
— sécheresse de la langue et de la muqueuse buccale ;
— et des signes indirects tels la chute tensionnelle initiale qui traduit l'hypovolémie, la fièvre élevée.

Témoins de cette réduction considérable du stock de l'eau cellulaire : l'amaigrissement massif, l'importante quantité de liquide nécessaire pour assurer la réhydratation (10 litres en quatorze heures).

Retenons que pour une tension artérielle normale, la diurèse est réduite, mais nécessaire puisque de nature osmotique.

CHAPITRE V

CARACTERES BIOLOGIQUES

Plus encore que les signes cliniques, les signes biologiques individualisent le coma par hyperosmolarité.

Hypertonie plasmatique

Plusieurs facteurs concourent à la réaliser.

a) Absence de cétose :

Le schéma joint à notre observation révèle la présence de très faibles traces d'acétone dans les urines lors de l'admission, alors que la réserve alcaline ne s'abaisse pas au-dessous de 46 volumes.

Des traces d'acétone ont été décelées dans l'observation de de Graeff et une observation de Gigon, bien qu'il s'agisse dans les deux cas d'un coma hyperosmolaire vrai.

b) Hyperglycémie :

Elle est toujours présente et frappe par son intensité. Si notre patient accusait une glycémie à 10,90 g, les observations 2 et 3 de Rossier rapportent des taux extrêmes de 21 et 22 g/l ; l'observation de Meyer et Salt, 21 g/l.

En moyenne, la glycémie atteint 10 à 12 g/l et n'est jamais inférieure à 5 g/l.

Une forte glycosurie accompagne toujours l'hyperglycémie.

c) Les perturbations ioniques :

Nous avons obtenu les valeurs suivantes :

— natrémie : 152 mEq ;
— chlorémie : 4,20 g = 1,20 mEq ;
— potassium : 4,2 mEq.

Si la natrémie est parfois normale (observations 2 et 3 de Jackson ; observations de Boulet, de Whit) ou abaissée (observations 2 et 3 de Rossier ; observation de Sament ; observation 3 de Gigon), elle s'avère dans la grande majorité des cas franchement élevée :

— 175 mEq pour Azerad ;
— 175 mEq pour de Graeff ;
— 185 mEq pour Zierler ;
— 159 à 174 mEq pour Derot ;

et presque toujours supérieure à 150 mEq.

La chlorémie s'élève parallèlement à la natrémie ; il existe une hyperchloronatrémie qui s'oppose à ce qui est observé dans 90 % des cas de comas par acido-cétose diabétique (Guillon).

La kaliémie est indifféremment basse, normale ou élevée sans systématisation possible. La kaliémie de notre patient était basse et n'a cessé de s'effondrer malgré l'apport de 14 g de chlorure de potassium en douze heures.

Cette hypokaliémie peut reconnaître pour cause :

— l'absence d'acidose ;
— l'apport concomitant de solutés glucosés et d'insuline favorisant la réintégration du potassium dans le milieu intra-cellulaire.

L'hyperprotidémie (99 g/l), l'élévation de l'hématocrite (56 %), du taux de l'hémoglobine (115 %), de la leucocytose (19.900 G.B.) affirment l'hémoconcentration et la déshydratation extra-cellulaire avec hypovolémie.

L'azotémie est élevée, atteignant 1,80 g (0,80 à 4 g/l pour les différentes observations).

Elle est la conséquence d'une insuffisance rénale fonctionnelle et d'un intense catabolisme azoté. Ainsi, l'azotémie est à la fois d'origine rénale : collapsus par hypovolémie, et d'origine extra-rénale : fièvre et dénutrition.

Les différentes perturbations biologiques que nous venons de passer en revue entraînent une hyperosmolarité qui est la caractéristique fondamentale de ces comas.

* *

CALCUL DE L'OSMOLARITE

Nous savons que l'osmolarité totale efficace du plasma est comprise entre 300 et 310 milliosmoles par litre.

- Elle peut être évaluée par divers procédés :

  — directement au moyen d'un osmomètre ;
  — à partir de la résistivité plasmatique, mais celle-ci n'est pas influencée par le taux de la glycémie et nécessite une correction ;
  — à partir du delta cryoscopique brut, mais celui-ci, en revanche, est influencé par le taux d'urée à raison de + 0°01 pour 0,30 g et doit également être corrigé (delta corrigé).

- Plus souvent, elle n'est que calculée a partir des bases et du glucose :

  Quelques remarques ici s'imposent :
  — d'une part, les protides, éléments à grosses molécules, contribuent pour une faible part à augmenter le pouvoir osmotique du plasma ;
  — d'autre part, l'urée diffusant aussi bien dans le liquide cellulaire que dans le liquide extra-cellulaire, n'intervient pas (tout au moins si cette diffusion reste lente).

Le liquide plasmatique est donc le siège d'un équilibre entre cations et anions, comme en toute solution d'électrolytes.

Point n'est besoin de connaître la part exacte qui revient à chaque ion osmotiquement actif par litre de sérum.

Seul le taux des cations nous intéresse, encore que le sodium représente à lui seul 90 % des bases totales, atteignant normalement une concentration moyenne de 142 mEq/l.

Ainsi, on peut admettre la formule :

$$\text{PRESSION OSMOTIQUE (P)} = \text{CATIONS} \times 2$$

Cette formule doit être complétée. En effet, le glucose, ayant un poids moléculaire de 180 g, ne diffuse pas librement dans le secteur intra-cellulaire et une concentration de 1 g/l correspond à 5,5 milliosmoles par kg d'eau.

La formule précédente modifiée :

$$P = \underset{\text{(en mEq)}}{\text{CATIONS}} + (\underset{\text{(en g/l)}}{\text{GLYCEMIE}} \times 5{,}5)$$

nous donne une valeur plus exacte de l'osmolarité ionique totale efficace.

Cette méthode, rigide et approximative, suppose :

— d'une part, que chaque milliéquivalent vaut 1 milliosmole ; équivalence exclusivement applicable aux ions monovalents ;

— d'autre part, que le liquide plasmatique se comporte comme une solution parfaite d'électrolytes.

L'expérience démontre que les valeurs ainsi calculées sont paradoxalement très faiblement différentes, mais toujours inférieures à celles déduites du delta cryoscopique, proches de la réalité.

Une telle estimation conduit chez notre malade aux valeurs suivantes :

19 h 30	— Na	152	mEq	soit 380 Mosml
	— K	4,25	mEq	
	— Mg++ / — Ca++	3,5	mEq	
	— Glycémie	10,90	g	
22 h 30	— Na	147	mEq	soit 354 Mosml
	— K	4,23	mEq	
	— Mg++ / — Ca++	3,5	mEq	
	— Glycémie	7,8	g	
1 h 30	— Na	152,1	mEq	soit 360 Mosml
	— K	3,45	mEq	
	— Mg++ / — Ca++	3,5	mEq	
	— Glycémie	7,6	g	
4 h 30	— Na	154	mEq	soit 349 Mosml
	— K	2,82	mEq	
	— Mg++ / — Ca++	3,5	mEq	
	— Glycémie	5	g	

* *

Ainsi, le coma hyperosmolaire de notre diabétique se caractérise : *Sur le plan clinique* par :

— un coma vigil sans signes de localisation neurologique, mais avec une déshydratation globale intense chez un sujet méconnaissant son diabète.

Sur le plan biologique par :

— une hyperosmolarité franche ;
— une hyperglycémie importante ;
— une hyperchloronatrémie ;
— une hyperazotémie ;
— une absence d'acidocétose, réserve étant faite des faibles traces d'acétone découvertes lors du tout premier examen urinaire.

Avec Guillon et coll., nous pouvons parler d'une forme majeure et complète réunissant tous les éléments biologiques et cliniques du coma hyperosmolaire par opposition aux formes associant :

1) une hyperglycémie très élevée, mais une natrémie normale ou basse ;

2) une glycémie modérément élevée et une forte hypernatrémie.

D'autres formes, dites mineures, ont été signalées. Elles sont caractérisées par une osmolarité plasmatique inférieure à 350 milliosmoles, par une natrémie sensiblement normale, par une déshydratation moins sévère. Ces formes pourraient représenter, selon Boulet et Barjon, « la phase initiale du coma hyperosmolaire ». Leur pronostic est favorable.

CHAPITRE VI

PARTICULARITES EVOLUTIVES PROPRES A NOTRE MALADE

• LE TRAITEMENT N'A ÉTÉ ENTREPRIS QUE TARDIVEMENT en raison de la méconnaissance du diabète, alors que depuis plusieurs semaines déjà l'hyperosmolarité était très vraisemblable en raison de la polyurie et de l'amaigrissement.

• L'APPORT HYPEROSMOTIQUE INITIAL ÉTAIT INOPPORTUN ET INJUSTIFIÉ, mais la nature exacte du coma était alors ignorée.

Rappelons que notre malade avait reçu à la phase initiale du traitement :

— 3,5 litres de sérum salé isotonique ;
— 500 ml de sérum bicarbonaté ;
— 250 mg d'hydrocortisone ;
— 1 ampoule de Syncortyl (D.O.C.A.).

L'apport de sérum bicarbonaté était contre-indiqué à double titre :
— l'absence d'acidocétose ;
— l'hypernatrémie.

Les corticoïdes pouvaient expliquer une élimination urinaire excessive du potassium et aussi l'exagération de l'hypernatrémie, elle-même favorisée par le Syncortyl.

• L'ADMINISTRATION DE SÉRUM SALÉ ISOTONIQUE NE POUVAIT ELLE-MÊME QU'AGGRAVER L'HYPERTONIE.

En revanche, l'apport abondant d'eau distillée aurait exposé au risque d'hémolyse intra-vasculaire.

L'apport glucosé n'était pas justifié, dans un but anticétogénique. Au surplus, en solution à 50 ‰, son pouvoir osmotique eût

été excessif. La voie orale étant impossible, *nous étions donc réduits à recourir au mélange à parties égales :*

— sérum glucosé à 50 ‰ ;
— sérum salé isotonique ;
— eau distillée.

• L'APPORT LIQUIDIEN MASSIF nous semblait justifié ; nous savions d'ailleurs que la perte d'eau moyenne d'un diabétique adulte au cours du coma se situe autour de 10 litres ; cette quantité de liquide a été perfusée en quatorze heures ; était-elle excessive ?

Ce volume important nous était imposé par la nécessité d'un apport massif de potassium.

• L'APPORT DE POTASSIUM était nécessaire : l'hypokaliémie s'est révélée régulièrement aggravée, progressive. Etait-il suffisant ?

Le déficit potassique, chez notre malade, peut être évalué à 400 mEq ; or, nous n'avons injecté que 7 fois 20 mEq, soit 140 mEq en douze heures. Sachant que nous ne pouvions excéder 800 mg (20 mEq) par heure et par litre, il nous eut fallu perfuser 20 litres de liquide pour répartir ces 400 mEq de potassium.

CONCLUSION

Nous avons observé un cas de coma diabétique par hyperosmolarité.

Nous rappelons l'intérêt d'une telle observation qui trouve place dans une série d'une quarantaine de cas publiés au cours de ces six dernières années.

Nous rappelons les caractéristiques cliniques et biologiques de ce coma non acidocétosique.

Nous situons vis-à-vis des cas publiés les particularités de notre observation dont l'évolution sévère et rapide nous a conduit à discuter :

— Le retard du traitement en raison de la méconnaissance du diabète.

— L'apport hyperosmotique inopportun et injustifié d'une première phase thérapeutique, avant que la nature exacte du coma fut révélée.

— La nécessité d'un apport liquidien particulièrement massif.

— L'effet, semble-t-il, décisif d'une hypokaliémie terminale.

Vu, le Doyen :
CORDIER

Vu, le Président de Thèse :
BOUDIN

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

Allot (E.N.). — Sodium and chloride retention without renal disease. (*Lancet*, 1939, 1, 1035.)

Azerad (E.) et Lubetzki (J.). — Diagnostic des comas chez les diabétiques (conduite à tenir et premiers gestes thérapeutiques). (*Rev. Prat.*, 1962, 12, 63.)

— Les comas par hyperglycémie et hyperosmolarité sans acidocétose chez le diabétique. (*Presse Méd.*, 1963, 71, 261-264.)

— Coma avec hyperglycémie et hyperosmolarité sans acidocétose chez le diabétique. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1963, 114, 60-68.)

Bergoz (R.) et Hausser (E.). — Diabetic coma without ketoacidosis. (*Lancet*, 1964, 1, 116.)

Bergstrom (W.). — The skeleton as an electrolyte reservoir. (*Metabolism*, 1956, 5, 433-437.)

Binet (L.), Tanret (P.) et Marquis (M.). — Sur la répartition de l'urée à travers les liquides de l'organisme. (*Presse Méd.*, 1952, 60, 569-570.)

Borst (J.G.G.) et Vries (L.A. de). — The three type of « natural » diuresis. (*Lancet*, 1950, 2, 1-6.)

Boulet (P.), Barjon (P.), Vallat (G.), Fabre (S.) et Jover (A.). — Hyperglycémie sans acidocétose chez les diabétiques. A propos de 4 observations. (*Diabète*, 1963, 11, 325-329.)

Brodsky (W.A.), Rapoport (S.) et West (C.D.). — Mechanism of glycosuric diuresis in diabetic man. (*J. Clin. Invest.*, 1950, 29, 1021-1032.)

Crawford (J.D.) et Dodge (P.R.). — Complications of fluid therapy in patients with neurologic disease with special emphasis on water intoxication and hypertonic dehydratation. (*Pediat. Clin. North America*, 1959, 6, 257-279.)

Danowski (T.S.), Peters (J.H.) et coll. — Studies in diabetic acidosis and coma, with particular emphasis on the retention of administered potassium. (*J. Clin. Invest.*, 1949, 28, 1-9.)

De Graeff (J.) et Lips (J.B.). — Hypernatremia in diabetes mellitus. (*Acta Med. Scandinav.*, 1957, 157, 71-75.)

De Graeff (J.). — Les troubles électrolytiques dans le coma diabétique. (*Bruxelles Méd.*, 1959, 39, 1153-1162 et 1179-1187.)

Derot (M.) et Tchobroutsky (G.). — Traitement de l'acidocétose grave et du coma diabétique. (*Rev. Prat.*, 1962, 12, 47-60.)

— L'acidocétose diabétiques : facteurs déclenchants, évolution et mortalité dans 133 observations consécutives. (*Presse Méd.*, 1963, 71, 2017-2020.)

Derot (M.), Legrain (M.), Tchobroutsky (G.) et Rosselin (G.). — Les fonctions rénales dans le coma diabétique. (*Rev. Prat.*, 1962, 12, 1263-1269.)

Drolette (M.E.), Hurwitz (D.) et Freinkel (N.). — Serum osmolarity and glucose in maturity onset diabetes. (*Arch. Int. Med.*, 1962, 110, 758-762.)

Elkinton (J.R.), Winkler (A.W.) et Danowski (T.S.). — The importance of volume and of tonicity of the mod yfluids in salt depletion shock. (*J. Clin. Invest.*, 1947, 26, 1002-1009.)

Engel (F.L.) et Jaeger (C.). — Dehydratation with hypernatremia, hyperchloremia and azotemia complicating nasogastric tube feeding. (*Amer. J. Med.*, 1954, 17, 196-204.)

Félix (H.), Fromantin (M.), Giraud (M.), Carton (G.), Vialette (G.) et Camelin (A.). — Coma du jeune diabétique avec hyperglycémie et hyperosmolarité sans acidocétose. (*Diabète*, 1963, 11, 295-296.)

Finberg (L.). — Pathogenesis of lesions in the nervous system in hypernatremic states. I. Clinical observations of infants. (*Pediatrics*, 1959, 23, 40-46.)

Finberg (L.), Lutrell (C.) et Redd (H.). — Pathogenesis of lesions in the nervous system in hypernatremic states. II. Experimental studies of gross anatomic changes and alterations of chemical composition of the tissues. (*Pediatrics*, 1959, 23, 46-53.)

Gamble (J.L.). — Chemical anatomy, physiology and pathology of extracellular fluid. (Cambridge, Mass., Harvard University Press, 1958, 1 vol.)

Gigon (J.P.). — Le coma hyperosmolaire non acidocétosique chez le diabétique. (*Path. Biol.*, 1964, vol. 12, n° 23-24, 1191-1202.)

Guillon (J.), Nicolas (Mme F.), Habert (Mlle C.) et Souron (R.). — Réflexions sur les comas hyperosmolaires chez les diabétiques. A propos de 6 observations. (*J. Méd. Nantes*, 1964, 4, n° 1, 59-96.)

Hamburger (J.), Crosnier (J.) et Mathé (G.). — Intérêt et signification de la mesure de la pression osmotique du plasma sanguin. Applications cliniques. Les syndromes de dystonie osmotique du plasma sanguin. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1950, 66, 1701-1706 et 1950, 66, 1707-1716.)

Hamburger (J.) et Mathé (G.). — Physiologie normale et pathologique du métabolisme de l'eau. (Ed. Méd. Flammarion, 1952, 1 vol., 502 p.)

Higgins (G.) et coll. — Metabolic disorders in head injury ; hyperchloremia and hyperchloruria. (*Lancet,* 1951, 1, 1295-1300.)

Iyengar (M.O.P.). — Extreme hyperglycemia without ketosis. (*Lancet,* 1961, 2, 664-665.)

Jackson (W.P.U.). — Diabetic coma without ketoacidosis. (*Lancet,* 1963, 1, 394.)

Jarret (E.) et Bacon (G.). — Hyperosmolarity and diabetic coma. (*Lancet,* 1963, 1, 891.)

Jeanneret (P.), Rosenmund (H.) et Esselier (A.F.). — Wasser und elektrolythaushalt. (*Helv. Med. Acta,* 1954, 21, 191-222.)

Joslin (E.P.), Root (H.F.), White (P.) et Marble (A.). — The treatment of diabetes mellitus. (Philadelphie, Lea and Fibiger, 1959, 1 vol.)

Kerlhof (A.C.). — Unconsciousness with diabetes. (*Lancet,* 1961, 81, 207-209.)

Knowles (H.C.). — Hypernatremia. (*Metabolism,* 1956, 5, 508-518.)

Larcan (A.). — Collapsus et choc au cours des syndromes métaboliques aigus. (*Concours Méd.,* 1963, 85, 28-39.)

Larcan (A.), Huriet (E.), Vert (P.) et Thibaut (G.). — Comas métaboliques non acidocétosiques chez les diabétiques. A propos de 2 observations. (*Diabète,* 1963, 11, 99-101.)

Lawrence (R.D.). — Extreme hyperglycemia in diabetic coma. (*Brit. Med. J.,* 1934, 1, 377.)

Leaf (A.). — The clinical and physiologic significance of the serum sodium concentration. (*New Engl. J. Med.,* 1962, 267, 24-30.)

Leaf (A.), Chatillon (J.Y.), Wrong (O.) et Tuttle (E.P.). — The mechanism of the osmotic adjustment of body cells as determined *in vivo* by the volume of distribution of a large water load. (*J. Clin. Invest.,* 1954, 33, 1261-1268.)

Levy (A.). — Möglichkeiten und gefahren der therapie des hirnödems mit urea. (*Schw. Med. Wschr.,* 1960, 90, 345-347.)

Lexov (P.). — Diabetic coma without ketosis. (*Acta Med. Scand.,* 1959, 163, 115-119.)

Lucas (C.P.), Grant (N.), Daily (W.J.), Reaven (G.M.). — Diabetic coma without ketoacidosis. (*Lancet,* 1963, 1, 75-77.)

Mach (R.S.), Sousa (R.C. de). — Coma avec hyperosmolarité et déshydratation chez des malades hyperglycémiques sans acidocétose. (*Schweiz. Med. Wschr.,* 1963, 93, 1256-1263.)

Martin (H.E.), Smith (K.) et Wilson (M.L.). — The fluid and electrolyte therapy of severe diabetic acidosis and ketosis. A study of 29 episodes. (*Amer. J. Med.,* 1958, 24, 376-389.)

MATSUKA (G.K.). — Connection between a disturbance of the tricarbonic cycle and the development of diabetiform hyperglycemia. (*Ukrainian Biokhim.*, 1962, 34, 130-135.)

MEYER (P.C.) et SALT (H.B.). — Unusually high blood sugar in a body. (*Brit. Med. J.*, 1951, 1, 171-172.)

RAPPOPORT (S.), WEST (C.D.), BRODSKY (W.A.). — Excretion of solutes and osmotic work during osmotic diuresis of hydropenic man. (*Amer. J. Physiolog.*, 1949, 157, 363-386.)

RECHENBERG (H.K.). — Das hyperosmolare nicht azidotische diabetische koma. (*Schweiz. Med. Wschr.*, 1962, 92, 1415-1416.)

REUTTER (F.), ROSSIER (P.H.). — Hyperosmolares nicht azidotisches koma bei diabetes mellitus. (*Schweiz. Med. Wschr.*, 1963, 93, 1007-1008.)

ROMANI (J.D.). — Conception actuelle de la physiopathologie du coma diabétique. (*Rev. Méd. Franç.*, 1964, 81.)

— Le traitement du coma diabétique. (*Cahiers Coll. Méd. Hôp. Paris*, 1964, 5-8, 498.)

ROOT (H.F.). — The use of insuline and the abuse of glucose in the treatment of diabetic coma. (*J. Amer. Med. Ass.*, 1945, 127, 557-564 et 1068.)

ROSSIER (P.H.), REUTTER (F.) et FRICK (P.). — Das hyperosmolare nicht azidotische koma bei diabetes mellitus. (*Deutsche Med. Wschr.*, 1961, 86, 2145-2148.)

SAMENT (S.) et SCHWARTZ (M.B.). — Severe diabetic stupour without ketosis. (*South African Med. J.*, 1957, 31, 893-894.)

SAMENT (S.). — Diabetic coma without ketosis. (*Lancet*, 1964, 1, 326.)

MIRSKY (I.A.), FRANZBLAU (A.N.) et NELSON (W.E.). — The role of excessive carbohydrate intake in the etiologie of diabetic coma. (*J. Clin. Endocr.*, 1941, 1, 307-313.)

MOREAU (R.), DEUIL (R.) et CROSNIER (J.). — Traitement du coma diabétique. Gravité de la déshydratation cellulaire, sa correction. (*Presse Méd.*, 1952, 60, 1317-1318.)

NABARRO (J.D.N.). — Troubles de l'équilibre acide-base et des électrolytes dans le coma diabétique. (*Table Ronde sur le Coma Diabétique. IV^e Congrès Féd. Internat. Diabète*, Genève, 1961, vol. I et hyg. ed.)

NABARRO (J.D.N.), SPENCER (A.G.) et STOWERS (J.M.). — Treatment of diabetic ketosis. (*Lancet*, 1952, 1, 983-989.)

— Metabolic studies in severe diabetic ketosis. (*Quart. J. Med.*, 1952, 21, 225-248.)

NATELSON (S.) et ALEXANDRE (M.O.). — Marked hypernatremia and hyperchloremia with damage of central nervous system. (*Arch. Int. Med.*, 1955, 96-172.)

RAPPOPORT (S.), BRODSKY (W.A.), WEST (C.D.) et MAKLER (B.). — Urinary flow and excretion of solutes during osmotic diuresis in hydropenic man. (*Amer. J. Physiol.*, 1949, 156, 433-442.)

SAMENT (S.). — Extreme hyperglycemia without ketosis. (*Lancet*, 1961, 2, 1039.)

SCHOOLMAN (H.M.), DUBIN (A.) et HOFFMAN (W.S.). — Clinical syndrome associated with hypernatremia. (*Arch. Int. Med.*, 1955, 95, 15-23.)

SELDIN (D.W.) et TARAIL (R.). — The effect of hypertonic solutions on the metabolism and excretion of elektrolytes. (*Amer. J. Physiol.*, 1949, 159, 160-174.)

— The metabolism of glucose and electrolytes in diabetic acidosis. (*J. Clin. Invest.*, 1950, 29, 552-565.)

SOTOS (J.F.), DODGE (P.R.), MEARA (P.) et TALBOT (N.B.). — Studies in experimental hypertonicity. I. Pathogenesis of clinical syndrome, biochemical abnormalities and cause of death. (*Pediatrics*, 1960, 26, 925-938.)

STEPHAN (J.), JAHN (H.), URBAN (M.) et STAHL (J.). — Le syndrome hyperchlorémique avec hypernatrémie et déshydratation chez l'adulte. Etude clinique. Etude pathogénique. (*Path. et Biol.*, 1958, 6, 1815 et 1959, 7, 505-514.)

STOTTER (J.). — Formes cliniques et métaboliques du coma diabétique. (*Table Ronde sur le Coma Diabétique. IV^e Congrès Féd. Internat. Diabète*, Genève, 1961, 1 vol., Med. et Hyg. éd., 563-575.)

VIALETTE (G.). — Coma du jeune diabétique avec hyperosmolarité et hyperglycémie sans acidocétose. (*Thèse*, Lyon, Imp. Gén. Lyonnaise, 1963, n° 170, 77 p.)

WARD (F.G.). — Diabetic coma without ketoacidosis. (*Lancet*, 1963, 1, 450.)

WEGIERKO (J.). — *III^e Congrès Féd. Internat. Diabète*, Düsseldorf, 1958, G. Thieme Verl. ed., 1959, Stuttgart, pp. 701-705.

WINKLER (A.W.), ELKINTON (J.R.), HOPPER (J. Jr) et HOFF (H.E.). — Experimental hypertonicity alterations in the distribution of body water and the cause of death. (*J. Clin. Invest.*, 1944, 23, 103-109.)

WHIT (T.K.). — Coma diabeticum atypicum. Severe hyperglycemia without acidosis. (*Nord. Med.*, 1962, 68, 971-972.)

ZIERLER (K.L.). — Hyperosmolarity in adults. A critical review. (*J. of Chron. Diseases*, 1958, 7, 1-23.)

IMPRIMERIE R. FOULON & CIE, 29, RUE DEPARCIEUX, PARIS XIV^e

4.74496
Mg2